

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 31 04 703 A 1**

⑤) Int. CL 3:
A 61 K 45/06
A 61 K 31/40
A 61 K 31/475

DE 3104703 A1

30 Unionspriorität: 31 33 31
13.02.80 CH 1169-80

- 21 Aktenzeichen:
- 22 Anmeldetag:
- 23 Offenlegungstag:

P.31.04 703.3

⑦ Anmelder:

13.02.80 CH 1169-80 Trug, Peter, Dr., 4103 Bottmingen, CH

⑦ Anmelder:

CIBA-GEIGY AG, 4002 Basel, CH

74) Vertreter:

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

72 Erfinder:

Truog, Peter, Dr., 4103 Bottmingen, CH

(5) »Verwendung von nootropisch-wirksamen Verbindungen«

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Nootropika, insbesondere von Piracetam, im Zusammenhang mit der Krebstherapie mit cytostatisch wirksamen Präparaten zur Verhinderung bzw. Linderung von Nebenwirkungen, die durch Cytostatika verursacht werden. (31.04.703 - 26.11.1981)

DE 3104703 A 1

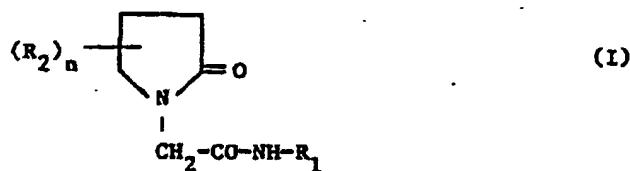
3104703

- 9 -

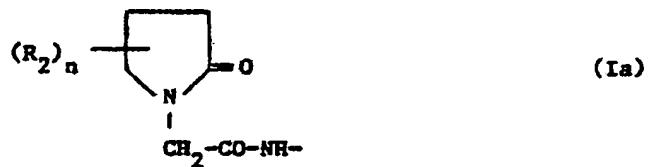
Patentansprüche

1. Verwendung von Nootropika im Zusammenhang mit der Krebstherapie mit cytostatisch wirksamen Präparaten zur Verhinderung bzw. Linderung von Nebenwirkungen, die durch Cytostatika verursacht werden.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Nootropika Verbindungen der Formel

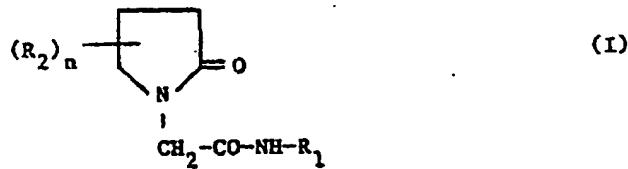


worin R₁ für Wasserstoff oder den Rest der Formel



bedeutet, R₂ für Niederalkyl steht und n eine ganze Zahl von 0 bis 4 darstellt, und falls R₁ für Wasserstoff und n für die Zahl 1 steht, R₂ auch die Bedeutung einer Hydroxygruppe haben kann, wobei Verbindungen der Formel I, worin n von 0 verschieden ist, in der Form von Isomeren-gemischen oder von reinen Isomeren vorliegen können, verwendet.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Nootropika Verbindungen der Formel

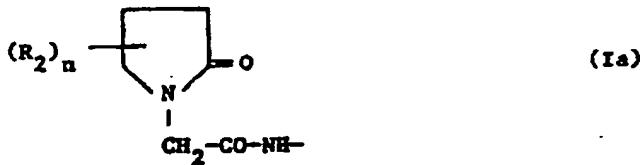


130048/0688

3104703

- 10 -

worin R₁ für Wasserstoff oder den Rest der Formel



bedeutet, R₂ für Niederalkyl steht und n eine ganze Zahl von 0 bis 4 darstellt, wobei Verbindungen der Formel I, worin n von 0 verschieden ist, in der Form von Isomerengemischen oder von reinen Isomeren vorliegen können, verwendet.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Nootropika Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 2 verwendet, worin R₁ für Wasserstoff steht oder einen Rest der Formel Ia gemäss Anspruch 2 bedeutet und worin R₂ Methyl ist, das im 2-Oxo-1-pyrrolidinylrest die 5-Stellung einnimmt und n für 0 oder 1 steht, wobei in letzterem Fall die Verbindung in Form eines Isomerengemisches oder als Isomeres vorliegen kann, oder worin R₂ Hydroxy ist, das im 2-Oxo-1-pyrrolidinylrest die 4-Stellung einnimmt, wenn n für die Zahl 1 steht und R₁ Wasserstoff bedeutet.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Nootropika Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 2 verwendet, worin R₁ für Wasserstoff steht oder einen Rest der Formel Ia gemäss Anspruch 2 bedeutet und worin R₂ Methyl ist, das im 2-Oxo-1-pyrrolidinylrest die 5-Stellung einnimmt und n für 0 oder 1 steht, wobei in letzterem Fall die Verbindung in Form eines Isomerengemisches oder als Isomeres vorliegen kann.

6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Piracetam als Nootropikum verwendet.

130048/0688

3104703

- 14 - 3-

7. Verfahren zur Verhinderung bzw. Linderung von Nebenwirkungen, die durch Cytostatika verursacht werden, dadurch gekennzeichnet, dass man Nootropika im Zusammenhang mit denen in der Krebstherapie mit verwendeten cytostatisch wirksamen Präparaten verabreicht.

8. Nootropika zur Verhinderung bzw. Linderung von Nebenwirkungen, die durch Cytostatika verursacht werden.

130048/0688

- 4 -

CIBA-GEIGY AG
Basel (Schweiz)

4-12708/+

Verwendung von nootropisch-wirksamen Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von nootropisch-wirksamen Verbindungen, insbesondere von Piracetam als Nootropikum zur Verhinderung oder Linderung von Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung von Tumorerkrankungen mit cytostatisch wirksamen Verbindungen auftreten können.

Die Behandlung von Krebserkrankungen mit cytostatisch wirksamen Chemotherapeutika nimmt einen immer breiteren Raum ein, sowohl allein oder zusammen mit anderen Behandlungsarten, wie operative Entfernung von Tumorgeweben und/oder Bestrahlung. Dabei werden fortlaufend neue Wirkstoffe geprüft und eingeführt, die gesteigerte und/oder spezifischere Wirksamkeiten bei besseren Verträglichkeiten aufweisen. Es ist jedoch bekannt, dass trotz erhöhter therapeutischer Breite die meisten cytostatisch wirksamen Verbindungen eine Reihe von mehr oder weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen verursachen, die praktisch allen diesen Präparaten gemeinsam sind. Ausser verschiedenartigen, z.T. Präparate-spezifischen Nebenwirkungen, wie myocardiotoxische Wirkungen, sind besonders ausgeprägt und häufig auftretende Nebenwirkungen auf Zellen mit hoher Teilungsrate, wie Knochenmark, Magendarmtrakt und Haare. Diese letzteren Effekte bewirken bei der Behandlung mit Cytostatika sehr oft Nausea, Erbrechen, Diarrhöe und Haarausfall.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, dass bei der Verabreichung von gewissen nootropisch wirksamen Verbindungen, insbesondere von Piracetam als Nootropikum, im Zusammenhang mit der Behandlung mit

130048/0688

3104703

- 7 - - 5 -

Cytostatika an relativ rasch proliferierenden Zellgeweben, Nebenwirkungen verhindert oder zumindest gemildert werden können. Dies betrifft vor allem Nausea und Erbrechen, sowie Haarausfall u.a.

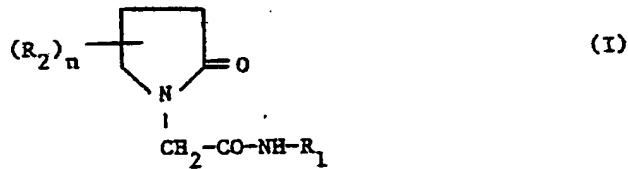
Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb die Verwendung von Nootropika im Zusammenhang mit denen in der Krebstherapie verwendeten cytostatisch wirksamen Präparaten.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von Nootropika im Zusammenhang mit denen in der Krebstherapie verwendeten cytostatisch wirksamen Präparaten zur Verhinderung bzw. Linderung von toxischen Nebenwirkungen, die durch diese Cytostatika verursacht werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft in erster Linie die Verwendung von Nootropika im Zusammenhang mit denen in der Krebstherapie verwendeten cytostatisch wirksamen Präparaten zur Verhinderung bzw. Linderung von Nebenwirkungen, welche auf die Beeinflussung von relativ rasch proliferierenden Zellgeweben durch diese Cytostatika zurückzuführen sind.

Unter Nootropika versteht man in erster Linie zentralnervös-wirksame Verbindungen, die einen direkten, positiven Effekt auf höhere psychische und mentale Funktionen, wie Lernfähigkeit und Gedächtnis ausüben. Dabei ist z.Zt. das pharmakologische Wirkungsprofil der Nootropika, das für die festgestellten klinischen Effekte verantwortlich ist, nur zum Teil abgeklärt.

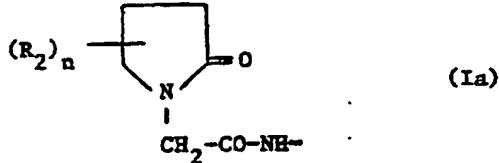
Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung hat es sich herausgestellt, dass in erster Linie Nootropika vom Typus der Formel



130048/0688

- 7 - - 6 -

worin R_1 für Wasserstoff oder den Rest der Formel



bedeutet, R_2 für Niederalkyl, insbesondere Methyl, steht und n eine ganze Zahl von 0 bis 4, insbesondere jedoch 0 oder 1 darstellt, und falls R_1 für Wasserstoff und n für die Zahl 1 steht, R_2 auch die Bedeutung von Hydroxy haben kann, wobei Verbindungen dieses Typs, worin n von 0 verschieden ist, in der Form von Isomerengemischen, z.B. Racematen, oder von reinen Isomeren, z.B. optisch aktiven Antipoden, vorliegen können, mit Vorteil erfindungsgemäß verwendet werden können. Insbesondere handelt es sich dabei um Verbindungen der Formel I, worin R_1 für Wasserstoff und n für 0 steht (Piracetam) oder einen Rest der Formel Ia bedeutet, und worin R_2 Methyl ist, das im 2-Oxo-1-pyrrolidinylrest die 5-Stellung einnimmt, und n für 0 (Dupracetam) oder 1 steht, wobei in letzterem Fall die Verbindung in Form eines Isomerengemisches oder als reines Isomeres vorliegen kann. In erster Linie verwendet man erfindungsgemäß das Piracetam, oder um Verbindungen der Formel I, worin R_1 für Wasserstoff, n für 1 und R_2 für Hydroxy steht, das im 2-Oxo-1-pyrrolidinylrest die 4-Stellung einnimmt.

Ausser nootropisch wirksamen Verbindungen vom obigen Typ können erfindungsgemäß auch Nootropika vom Typ des Vincamins, z.B. Vincamin oder ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz davon, sowie andere nootropisch wirksame Verbindungen verwendet werden.

Die erfindungsgemäß verwendeten nootropisch wirksamen Verbindungen können in Form von enteral oder parenteral (intravenös oder mittels Infusion) verabreichbaren, pharmazeutischen Präparaten eingesetzt werden. Dabei verwendet man die üblicherweise zur Erzielung der nootropischen Wirkungen verwendeten Dosen, so z.B. von etwa 0.1 g bis etwa 5 g einer Verbindung vom Typ der Formel I pro Einzeldosis, wobei die Dosis je nach Verabreichungsart stark variieren kann.

3104703

- 4 - - 7 -

Es hat sich ferner herausgestellt, dass insbesondere die Verabreichung des nootropisch wirksamen Präparates vor der Behandlung mit einem oder mehreren cytostatisch wirksamen Präparaten, d.h. bei einer prophylaktischen Verabreichung des Nootropiums, die üblicherweise auftretenden, auf das cytostatisch-wirksame Präparat zurückzuführenden Nebenwirkungen am wirksamsten verhindert bzw. ihre Auswirkungen am besten gelindert werden können. Ueblicherweise wird das nootropisch wirksame Präparat relativ kurze Zeit, d.h. etwa 15 bis 60 Minuten vor der Behandlung mit dem Cytostatikum verabreicht, wobei die parenterale, insbesondere intravenöse Verabreichung etwa 30 Minuten vor der Behandlung mit dem bzw. den Cytostatika bevorzugt ist.

In Form von cytostatisch wirksamen Präparaten können die verschiedenartigsten Verbindungen mit solchen Wirkungen und den genannten Nebenwirkungen, insbesondere den auf schnell proliferierende Zellgewebe verbundenen Nebenwirkungen, wie Nausea und Erbrechen, Haarausfall, etc. im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verabreicht werden; dabei werden sie in den für die entsprechende Krebstherapie empfohlenen Dosen und Zeitabständen, sehr oft auch in Kombination, verwendet. Es wird in diesem Zusammenhang auf Brunner und Nagel, Internistische Krebstherapie (zweite Auflage, 1979, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York) hingewiesen.

An Hand von Tierversuchen kann nachgewiesen werden, dass bei der Verabreichung von Nootropika toxische Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung von Tumorerkrankungen mit Cytostatika auftreten können, beeinflusst werden. Beispielsweise kann bei der Behandlung von Mäusen mit Adriamycin als Cytostatikum bei einmaliger Applikation (10,0 bzw. 12,5 mg/kg i.p) in An- oder Abwesenheit von Piracetam nachgewiesen werden, dass Piracetam die Absterberate mit Adriamycin behandelter Mäuse signifikant verzögert. Die Computeranalysen der ermittelten Daten ergibt, dass Piracetam dabei die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich ($p < 0,01$) erhöht hat.

130048/0688

Die Verwendung von nootropisch wirksamen Verbindungen bei der Behandlung von Tumorerkrankungen mit cytostatisch wirksamen Präparaten kann an Hand von klinischen Versuchen illustriert werden. Es kann gezeigt werden, dass bei einer Verwendung von Piracetam bei der Behandlung mit cytostatisch wirksamen Präparaten bei einer Gesamtzahl von 47 behandelten Patienten bei 32 Patienten keine Alopecia auftritt. Die in den Tierversuchen vorher nachgewiesene cardioprotektive Wirkung von Piracetam gegenüber Adriamycin kann auch klinisch festgestellt werden, da Patienten, die mehr als 550 mg/m^2 Adriamycin erhielten, bisher keine klinisch fassbaren Herzschädigungen wie z.B. Herzinsuffizienz erlitten.

Klinische Versuchsanordnung

Einem Patienten mit einer Tumorerkrankung, z.B. einer Patientin mit Brustkrebs, werden 2000 mg Piracetam (Präparat: Nootropil R) intravenös verabreicht. Nach 30 Minuten wird die Behandlung mit einem oder mehreren Cytostatika, z.B. Adriamycin (Präparat: Adriblastin R), Vincristin (Präparat: Oncovin R) und/oder Cyclophosphamid (Präparat: Endoxan R) eingeleitet, wobei diese Präparate je nach Zustand der Tumorerkrankung dosiert und üblicherweise intravenös verabreicht werden. Die gleiche Behandlung, d.h. Verabreichung von Piracetam, gefolgt von dem bzw. den Cytostatika wird je nach Krankheitsverlauf wiederholt.

Beispiel 1: Einem Patienten, welcher an Mamma-Carcinom erkrankt ist, werden 30 Minuten vor der intravenösen Verabreichung von 116 mg Adriamycin und 1460 mg Cyclophosphamid (Endoxan) 2000 mg i.v. appliziert. Bei längerer Behandlung tritt keine Alopecia auf.

Beispiel 2: Einem Patienten, welcher an NH-Lymphom (Stadium IV) erkrankt ist, werden 30 Minuten vor der chemotherapeutischen intravenösen Verabreichung von 150 mg Adriamycin, 16,0 mg Vincristin und 4800 mg Cyclophosphamid (Endoxan) bzw. auch p.o.

3104703

- 6 - - 9 -

24250 mg Cyclophosphamid (Endoxan) 2000 mg Piracetam i.v. appliziert.
Bei längerer Behandlung tritt keine Alopecie auf.

Beispiel 3: Einem Patienten, welcher an Mamma-Carcinom erkrankt ist, werden 30 Minuten vor der chemotherapeutischen intravenösen Verabreichung von 100 mg Adriamycin, 3,8 mg Vincristin, 900 mg Cyclophosphamid (Endoxan) 280 mg Methotrexat und 7900 mg 5-Fluoro-uracil 2000 mg Piracetam i.v. appliziert. Bei längerer Behandlung, d.h. bei Wiederholung der Therapie tritt keine Alopecie auf.

Beispiel 4: Einem Patienten, welcher an Lungen-Carcinom erkrankt ist, werden 30 Minuten vor der chemotherapeutischen intravenösen Verabreichung von 180 mg Adriamycin 5,4 mg Vincristin, 3200 mg Cyclophosphamid (Endoxan) und 500 mg Vepesid (Podophyllotoxin-Derivat) 2000 mg Piracetam i.v. appliziert. Bei längerer Behandlung, d.h. bei Wiederholung der Therapie tritt keine Alopecie auf.

Beispiel 5: Einem Patienten, welcher an Mamma-Carcinom erkrankt ist, werden 30 Minuten vor der intravenösen Verabreichung von 1275 mg Adriamycin und peroralen Verabreichung 30000 mg Cyclophosphamid (Endoxan) 2000 mg Piracetam i.v. appliziert. Bei längerer Behandlung, d.h. bei Wiederholung der Therapie treten keine Alopecie und auch keine Zeichen für Herzinsuffizienz auf.

Beispiel 6: Einem Patienten, welcher an Sigma-Carcinom erkrankt ist, werden 30 Minuten vor der intravenösen Verabreichung von 140 g Adriamycin, 400 mg Cyclophosphamid (Endoxan) und 38500 mg 5-Fluorouracil 2000 mg Piracetam i.v. appliziert. Bei längerer Behandlungsdauer tritt keine Alopecie auf.

Beispiel 7: Einem Patienten, welcher an Smoldering-Leukemia erkrankt ist, werden 30 Minuten vor der intravenösen Verabreichung von 8,4 mg Vincristin und 1100 mg Cyclophosphamid (Endoxan) 2000 mg Piracetam i.v. appliziert. Bei längerer Behandlungsdauer tritt keine Alopecie auf.

130048 / 0688

- 2 - - 10 -

Cytostatika, im Zusammenhang mit deren Behandlung erfundungs-
gemäß Nootropika verabreicht werden, sind u.a. alkylierende
Substanzen, wie Mechloräthamin [Nitrogen-Mustard oder N,N-Bis-(2-
chloräthyl)-N-methyl-amin], Triäthylenglykophoramid [Tri-(1-aziridinyl)-
phosphin-oxid], Cyclophosphamid [2-[Bis-(2-chloräthyl)-amino]-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazophosphorin-2-oxid], Ifosfamid [2-(2-
Chloräthyl)-amino-3-(2-chloräthyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3,2-oxa-
zophosphorin-2-oxid], Chlorambucil [4-[4-[Di-(2-chloräthyl)-amino]-
phenyl]-buttersäure], Busulfan [1,4-Di-(methansulfonyloxy)-butan],
Melphalan [p-Di-(2-chloräthyl)-amino-2-phenylalanin] oder Triazichon
[2,3,5-Tri-(1-aziridinyl)-p-benzochinon], ferner Nitrosoharnstoff-
verbindungen, wie Carmustin [N,N'-Di-(2-chloräthyl)-N-nitroso-harn-
stoff], oder CCNU [N-(2-Chloräthyl)-N'-cyclohexyl-N-nitroso-harn-
stoff]. Ferner werden Antimetaboliten, wie Methotrexat [Amethopterin
oder L-(+)-N-[4-N-(2,4-Diamino-6-pteridinyl)-methyl-N-methyl-amino]-
benzoyl-glutaminsäure], Marcaptopurin [6-Mercapto-7H-purin], Thio-
guanin [2-Amino-6-mercaptop-7H-purin], Cytarabin [Cytosin-Arabinosid
oder 1-β-D-Arabinofuranosyl-cytosin], Fluoruracil [5-Fluor-1H,3H-
pyrimidin-2,4-dion], Flouxuridin [5-Fluorodeoxyuridin oder 1-(2-
Deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil], oder Ftorafur [1-(2-Tetra-
hydrofuryl)-5-fluoruracil] verwendet. Zu einer weiteren Gruppe von
Cytostatika gehören Vinblastin [Vincaleukoblastin] und Vincristin
[Leurocristin], sowie gewisse Antibiotika, wie Actinomycin-D,
Daunorubicin, Doxorubicin [Adriamycin], Mithramycin [Aureolic acid],
Streptohigrin, Mitomycine und Bleomycine. Ferner kommen als Cytosta-
tika u.a. auch Procarbazin [4-(2-Methylhydrazino)-methyl-benzoësäure-
isopropylamid], Hydroxyurea [N-Hydroxy-harnstoff], L-Asparaginase,
Dacarbazin (DTIC oder 5-(3,3-Dimethyl-1-triazenyl)-1H-imidazol-4-
carboxamid], Mitotan [α , ρ' -DDD oder 2,2-Dichlor-1-(4-chlorphenyl)-
1-(2-chlorphenyl)-äthan], Estramustin [3-O-(N,N-Di-(2-chloräthyl)-
carbamoyl)-oestradiol], oder Podophyllotoxin. Die obgenannten cytosta-
tisch wirksamen Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften können,
falls erwünscht, auch in Form ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze,
verwendet werden.

130048/0688

10000-01
3104703

- 11 -

Wie die nootropisch wirksamen Verbindungen, werden die cytostatisch wirkenden Verbindungen in Form von pharmazeutisch verwendbaren Präparaten zur oralen oder vorzugsweise parenteralen, wie intravenösen oder zur Infusion geeigneten Form verwendet. Dabei können die oben schon beschriebenen Präparateformen auch im Zusammenhang mit den cytostatisch wirksamen Verbindungen verwendet werden.

130048/0688